Münster 1937 No 41 Med DiSS

Aus dem Pharmakologiſchen Inſtitut
der Weſtfäliſchen Wilhelms-Univerſität Münſter i. W.
Direktor: Professor Dr. med. et phil. H. Freund

Über den Einfluß von Morphin und Narkotin auf den Sauerſtoffverbrauch überlebender Gewebe

Inaugural-Diſſertation

zur Erlangung der zahnmedizinischen Doktorwürde der Hohen Medizinischen Fakultät der Weſtfälischen Wilhelms-Universität Münſter / Weſtf.

vorgelegt von

Johannes Ingenpaß, Zahnarzt

aus Issum / Ndrh.

1935

Gedruckt in der Buchdruckerei Franz Grube, Werne a. d. Lippe

Dekan: Professor Dr. K. W. Jötten.

Referent: Privatdozent Dr. med. et phil. W. Haarmann.

Korreferent: Professor Dr. med. et phil. H. Freund.

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster (Westf.)

Meinen lieben Eltern!

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41555426_0146

Ueber den Einfluß von Morphin und Narkotin auf den Sauerstoffverbrauch überlebender Gewebe.

Die Kombination von Morphin und Narkotin, den beiden Opiumalkaloiden, deren prozentuale Menge im Opium am höchsten ist, von denen das Morphin ein Phenanthrenabkömmling, das Narkotin ein Isochinolinabkömmling ist, weist gegenüber der einfachen Morphinanwendung gewisse Vorzüge auf. Das Narkotin steigert die schmerzstillende Wirkung des Morphin und schwächt den lähmenden Einfluß des Morphin auf die Atmung ab, da es erregend auf das Atemcentrum einwirkt. Morphin und Narkotin sind inbezug auf die Schmerzstillung Synergisten, inbezug auf die Atmung Antagonisten. Die Kombination von Morphin mit Narkotin ist unter dem Namen N a r k o p h i n im Handel und wird vielfach auch therapeutisch benutzt.

In der vorliegenden Arbeit soll untersucht werden, ob sich auch an Stoffwechselvorgängen die Anhaltspunkte für einen Antagonismus beziehungsweise Synergismus der beiden Opiumalkaloide ableiten lassen. Untersucht wurden einige der wichtigsten sauerstoffgebrauchenden Vorgänge am überlebenden Gewebe in der im hiesigen Institut üblichen Versuchsanordnung. Dieselbe Fragestellung bearbeitete vor kurzem R e d e c k e r [1]). Er konnte den Nachweis erbringen, daß bei den Dehydrierungsvorgängen im Skelettmuskel sich die Wirkungen der beiden Stoffe addieren. Beim Abbau der Milchsäure und des Glykogens besteht ein Antagonismus.

Versuchsserie I.

In der folgenden Versuchsreihe wurde die Sauerstoffzehrung des Skelettmuskels von Kaninchen und Frosch untersucht. Die Versuchsergebnisse sind in den Tabellen 1 und 2 zusammenge-

[1]) Redecker Inaug. Diss. Münster 1935.

Tabelle 1.

Skelettmuskel (Kaninchen): ohne Zusatz.

	cmm O_2 pro g u. Std.			O_2: % vom Kontrollversuch			
Konzentration	Morphin	Nark.	Morphin + Nark.	Morphin	Nark.	Morphin + Nark.	Morphin + Narkotin errechnet
Kontrolle	186	164	179	100	100	100	100
1.10^{-9}	182	190	190	98	116	106	114
1.10^{-8}	204	147	141	110	90	79	100
1.10^{-7}	193	129	134	104	79	75	83
1.10^{-6}	217	144	137	117	88	76	105
1.10^{-5}	188	183	155	101	112	87	113
1.10^{-4}	193	154	194	104	94	108	99

Tabelle 2.

Skelettmuskel (Frosch): ohne Zusatz.

	cmm O_2 pro g u. Std.			O_2: % vom Kontrollversuch			
Konzentration	Morphin	Nark.	Morphin + Nark.	Morphin	Nark.	Morphin + Nark.	Morphin + Narkotin errechnet
Kontrolle	160	294	224	100	100	100	100
1.10^{-9}	146	287	224	91	98	100	89
1.10^{-8}	172	249	194	107	85	86	92
1.10^{-7}	156	230	192	98	78	85	76
1.10^{-6}	168	262	206	105	89	92	84
1.10^{-5}	184	264	194	115	90	86	105
1.10^{-4}	166	273	160	103	93	72	96

tellt. Das Morphin steigert mit Ausnahme von gewissen unwirksamen Konzentrationen den Sauerstoffverbrauch. Die stärkste Hemmung tritt bei der Konzentration $1 \cdot 10^{-7}$ (über 20%) auf. Eine Anregung der Sauerstoffzehrung durch Narkotin erfolgt beim Froschmuskel bei keiner der von uns angewendeten Konzen-

trationen, wohl aber beim Kaninchenmuskel, bei dem die Konzentrationen 1.10^{-9} und 1.10^{-5} um über 10 % gefördert haben. Bei gleichzeitiger Einwirkung beider Opiumalkaloide tritt in keinem Fall eine einfache additive Wirkung auf. Das Narkotin bringt den Morphineinfluß zum Verschwinden derart, daß mit kleinen Einschränkungen nur die Narkotinwirkung sichtbar bleibt. Die Kombination Morphin + Narkotin wirkt also verschlechternd auf den Sauerstoffverbrauch des Skelettmuskels ein. Besonders eindrucksvoll sind die Versuche am Kaninchenmuskel. Hier wird der hemmende Einfluß des Narkotin durch die Morphingegenwart ganz erheblich verstärkt, obwohl das Morphin allein die Oxydationen steigert.

Versuchsserie II.

In der nächsten Versuchsreihe wurde der Sauerstoffverbrauch bei Zusatz von Glykogen (0,2 %) bestimmt. (Tabelle 3 und 4). Das Narkotin hat auch hier wie in den Versuchen ohne Glykogen die Sauerstoffzehrung um annähernd den gleichen Betrag herabgesetzt. Das Morphin wirkt beim Kaninchenmuskel in allen Konzentrationen fördernd, beim Froschmuskel dagegen hemmend, ein Beispiel dafür, daß dasselbe Gift Stoffwechselvorgänge im Gewebe von artverschiedenen Tieren in entgegengesetzter Richtung beeinflussen kann. Bei der Kombination von

Tabelle 3.

Skelettmuskel (Kaninchen): Glykogenzusatz.

	cmm 0_2 pro g u. Std.			0_2: % vom Kontrollversuch			
Konzentration	Morphin	Nark.	Morphin + Nark.	Morphin	Nark.	Morphin + Nark.	Morphin + Narkotin errechnet
Kontrolle	260	291	224	100	100	100	100
1.10^{-9}	283	267	253	109	92	113	101
1.10^{-8}	307	244	206	118	84	92	102
1.10^{-7}	286	230	212	110	79	95	89
1.10^{-6}	303	263	223	116	91	100	107
1.10^{-5}	288	284	231	111	98	103	109
1.10^{-4}	270	262	237	104	90	106	94

Tabelle 4.

Skelettmuskel (Frosch): Glykogenzusatz.

	cmm O_2 pro g u. Std.			O_2: % vom Kontrollversuch			
Konzentration	Morphin	Nark.	Morphin + Nark.	Morphin	Nark.	Morphin + Nark.	Morphin + Narkotin errechnet
Kontrolle	283	345	258	100	100	100	100
1.10^{-9}	253	329	243	90	96	94	86
1.10^{-8}	230	280	219	81	81	85	62
1.10^{-7}	197	270	234	70	78	91	42
1.10^{-6}	272	270	255	96	78	99	74
1.10^{-5}	258	301	231	91	87	90	78
1.10^{-4}	263	317	192	93	92	74	85

Morphin mit Narkotin tritt beim Kaninchenmuskel fast vollkommene Wirkungslosigkeit auf. Das hemmende Narkotin hat den fördernden Morphineinfluß aufgehoben, so daß das Wirkungsbild beider Verbindungen verloren gegangen ist. In dem Froschversuch (Tabelle 4) addiert sich der hemmende Einfluß beider Stoffe nicht. Das Morphin schwächt sogar, obgleich es selbst hemmt, den verzögernden Einfluß des Narkotins auf die Sauerstoffzehrung ab. Bei der Konzentration 1.10^{-7} hat das Morphin die Sauerstoffaufnahme um 30 %, das Narkotin diese um 22 % heruntergesetzt, so daß bei Addition der Einzelwirkung eine Hemmung von 52 % hätte auftreten müssen. Die Hemmung macht aber nur 9 % aus, erheblich weniger als bei den einzelnen Verbindungen für sich allein.

Versuchsserie III.

Im folgenden wurde die Oxydation der Bernsteinsäure (Nasalz) im ausgewachsenen Skelettmuskel vom Kaninchen verfolgt (Tabelle 5). Das Morphin steigert die Oxydation der Bernsteinsäure, das Narkotin ist fast unwirksam, so daß bei Addition der Einzelwirkungen nur der steigernde Morphineinfluß zu erwarten wäre. Wir finden aber eine leichte Hemmung, mithin niedrigere Sauerstoffwerte als bei Narkotin allein.

Tabelle 5.

Ausgewaschener Skelettmuskel (Kaninchen): Bernsteinsäurezusatz.

	cmm O_2 pro g u. Std.			O_2: % vom Kontrollversuch			
Konzentration	Morphin	Nark.	Morphin + Nark.	Morphin	Nark.	Morphin + Nark.	Morphin + Narkotin errechnet
Kontrolle	313	362	355	100	100	100	100
1.10^{-9}	336	351	339	107	97	96	104
1.10^{-8}	347	355	332	110	98	94	108
1.10^{-7}	342	342	315	109	95	89	104
1.10^{-6}	352	358	338	113	99	95	112
1.10^{-5}	369	364	320	118	100	90	118
1.10^{-4}	348	346	377	111	96	106	105

Versuchsserie IV.

Die Oxydation von hexosediphosphorsaurem Natrium durch den Skelettmuskel vom Kaninchen (Tabelle 6) ist in unserem Falle vollkommen Morphinunempfindlich, wird aber durch Narkotin besonders bei der Konzentration 1.10^{-7} sehr erheblich verschlechtert. In der Kombination mit Morphin ist nur die Narkotinwirkung sichtbar. Die niedrigsten Sauerstoffwerte treten in stärksten Verdünnungen auf (Hemmung von 25 %). Die Sauerstoffzehrung steigt dann mit zunehmender Konzentration an, bleibt aber gegenüber dem Kontrollversuch erniedrigt.

Versuchsserie V.

Die Oxydationsvorgänge der Leber von Rind und Kaninchen (Tabelle 7 u. 8) werden durch Morphin bei einigen Konzentrationen, besonders 1.10^{-6}, gesteigert. Alle übrigen Konzentrationen lassen kaum eine Einwirkung erkennen. Das Narkotin fördert die Sauerstoffzehrung von Kaninchenleber mit Ausnahme der höheren Konzentrationen. Wirken Morphin und Narkotin gleichzeitig ein, so setzt sich in der Rinderleber die Narkotinwirkung durch. In der Kaninchenleber überwiegt mehr die Morphinwirkung. Die Unterschiede gegenüber den Kontrollversuchen sind dabei nur gering.

Tabelle 6.

Skelettmuskel (Kaninchen): Hexosediphosphatzusatz.

	cmm 0_2 pro g u. Std.			0_2: % vom Kontrollversuch			
Konzentration	Morphin	Nark.	Morphin + Nark.	Morphin	Nark.	Morphin + Nark.	Morphin + Narkotin errechnet
Kontrolle	296	240	293	100	100	100	100
1.10^{-9}	306	225	220	103	94	75	97
1.10^{-8}	298	184	220	101	77	75	78
1.10^{-7}	288	168	234	97	70	80	67
1.10^{-6}	304	190	243	103	79	83	82
1.10^{-5}	314	199	254	106	83	87	89
1.10^{-4}	300	219	262	101	92	89	93

Tabelle 7.

Leber (Rind): ohne Zusatz.

	cmm 0_2 pro g u. Std.			0_2: % vom Kontrollversuch			
Konzentration	Morphin	Nark.	Morphin + Nark.	Morphin	Nark.	Morphin + Nark.	Morphin + Narkotin errechnet
Kontrolle	261	277	212	100	100	100	100
1.10^{-9}	257	252	209	98	91	99	89
1.10^{-8}	279	238	195	107	86	92	93
1.10^{-7}	271	240	183	104	87	87	91
1.10^{-6}	293	246	202	112	89	95	101
1.10^{-5}	291	288	232	111	104	109	115
1.10^{-4}	254	294	196	97	106	92	103

Tabelle 8.

Leber (Kaninchen): ohne Zusatz.

	cmm O_2 pro g u. Std.			O_2: % vom Kontrollversuch			
Konzentration	Morphin	Nark.	Morphin + Nark.	Morphin	Nark.	Morphin + Nark.	Morphin + Narkotin errechnet
Kontrolle	298	336	244	100	100	100	100
1.10^{-9}	287	373	252	96	111	103	107
1.10^{-8}	296	268	233	99	110	96	109
1.10^{-7}	292	336	245	98	100	100	98
1.10^{-6}	321	372	257	108	111	105	119
1.10^{-5}	308	376	258	104	112	106	116
1.10^{-4}	298	356	245	100	106	100	106

Versuchsserie VI.

Die Oxydation von Glukose durch Herzmuskulatur von Schwein und Rind (Tabelle 9 u. 10) zeigt nur geringe Abhängigkeit von den Opiumalkaloiden. Beide Gifte wirken in der gleichen Richtung. Die stärkste Verdünnung von 1.10^{-9} wirkt leicht fördernd. Bei der Konzentration 1.10^{-8} tritt ein leichtes Absinken der Sauerstoffwerte unter die des Kontrollversuches ein. Mit aufsteigender Konzentration nimmt die Sauerstoffaufnahme ständig zu, ohne jedoch erheblich gefördert zu werden. Bei gleichzeitiger Einwirkung beider Verbindungen tritt eine Gesamtwirkung auf, wie sie der einen oder der anderen Verbindung entspricht. Eine Potenzierung der Einzelwirkung erfolgt nicht.

Versuchsserie VII.

Die Oxydation der Glukose durch Hirngewebe, die über andere Zwischenstufen als im Herzmuskel sich vollzieht, wird durch Narkotin und besonders stark durch Morphin angeregt. Bei Morphin macht die Steigerung bei der Konzentration 1.10^{-5} 35 % aus. Bei gleichzeitiger Anwendung beider Alkaloide sollte

man eine starke Förderung des Glukoseabbaues erwarten. Wir sehen jedoch bei fast allen Verdünnungen Wirkungslosigkeit auftreten. Eine Ausnahme machen nur die Verdünnungen 1.10^{-9} und 1.10^{-6}. In den Hirnversuchen hat sich die Wirkung beider Gifte aufgehoben.

Tabelle 9.

Herz (Schwein): Glukosezusatz.

	cmm 0_2 pro g u. Std.			0_2: % vom Kontrollversuch			
Konzentration	Morphin	Nark.	Morphin + Nark.	Morphin	Nark.	Morphin + Nark.	Morphin + Narkotin errechnet
Kontrolle	317	264	281	100	100	100	100
1.10^{-9}	366	280	319	115	106	113	121
1.10^{-8}	311	255	293	98	97	104	95
1.10^{-7}	326	255	262	103	97	93	100
1.10^{-6}	332	279	289	105	106	103	111
1.10^{-5}	341	278	299	108	105	106	113
1.10^{-4}	356	293	288	112	111	102	123

Tabelle 10.

Herz (Rind): Glukosezusatz.

	cmm 0_2 pro g u. Std.			0_2: % vom Kontrollversuch			
Konzentration	Morphin	Nark.	Morphin + Nark.	Morphin	Nark.	Morphin + Nark.	Morphin + Narkotin errechnet
Kontrolle	356	350	367	100	100	100	100
1.10^{-9}	372	388	392	105	111	107	116
1.10^{-8}	322	326	328	91	93	90	84
1.10^{-7}	336	345	343	95	99	93	94
1.10^{-6}	341	378	379	96	108	103	104
1.10^{-5}	359	374	358	101	107	98	108
1.10^{-4}	363	397	397	102	113	108	115

Tabelle 11.

Hirn (Rind): Glukosezusatz.

	cmm 0_2 pro g u. Std.			0_2: % vom Kontrollversuch			
Konzentration	Morphin	Nark.	Morphin + Nark.	Morphin	Nark.	Morphin + Nark.	Morphin + Narkotin errechnet
Kontrolle	192	230	163	100	100	100	100
1.10^{-9}	217	246	187	113	107	115	120
1.10^{-8}	213	220	158	111	96	97	107
1.10^{-7}	190	254	146	99	110	90	109
1.10^{-6}	235	234	171	123	102	105	125
1.10^{-5}	259	250	167	135	109	103	144
1.10^{-4}	214	238	155	111	104	95	115

Zusammenfassung.

Die Versuche geben weitere Beispiele dafür, daß das Zusammenwirken zweier Stoffe zu den eigenartigsten Gesamtwirkungen führen kann. In den Versuchen der Tabelle 1 bewirkt das Gemisch eine stärkere Hemmung als das an sich hemmende Narkotin, obwohl hier von der Förderungswirkung des Morphin allein eine antagonistische Verminderung der Hemung hätte erwartet werden müssen. In den Versuchen der Tabelle 11 heben sich beide Stoffe gegenseitig auf, obwohl sie für sich allein gleichgerichtete Wirkungen hatten, woraus man eine Verstärkung ihrer Wirkung hätte erwarten können. Im einzelnen lassen sich die Ergebnisse folgendermaßen zusammenfassen:

Im Sauerstoffverbrauch des Skelettmuskels ohne Zusatz wie auch nach Zusatz von Glykogen, Hexosediphosphorsäure und Bernsteinsäure ist nur die Narkotinwirkung sichtbar. Die Morphinwirkung wird vollkommen verdeckt. Das Gleiche gilt für die Sauerstoffzehrung von Lebergewebe. Im allgemeinen fördert das Morphin den Sauerstoffverbrauch und das Narkotin hemmt ihn. Die Oxydation der Glukose von Herz- und Hirngewebe wird durch beide Verbindungen bei bestimmter Konzentration gesteigert. Bei kombinierter Anwendung tritt keine Addition der Einzelwirkung auf, sondern es bleibt die Wirkung der einen, beziehungsweise der anderen Verbindung bestehen. Bei der Oxydation der Glukose durch Hirngewebe heben sich beide Verbindungen in ihrer Wirkung auf.

Zum Schlusse meiner Arbeit danke ich nochmals Herrn Privatdozenten Dr. med. et phil. W. Haarmann für die freundliche Ueberlassung des Themas und seine tatkräftige Unterstützung bei der Anfertigung der Doktorarbeit.

Lebenslauf.

Am 18. November 1911 wurde ich, Johannes Ingenpaß, in Issum (Rhld.) geboren. Nach sechsjährigem Besuch der Volksschule ging ich Ostern 1923 zum Hindenburg-Gymnasium Geldern, das ich Ostern 1931 mit dem Zeugnis der Reife verließ. Ich studierte dann in Münster und Wien Zahnheilkunde. Nach sieben Semestern bestand ich im Dezember 1934 das zahnärztliche Staatsexamen mit dem Prädikat „sehr gut".